

Travail du Service de M. le Professeur Agrégé Sézary
(Hôpital Saint-Louis)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N° 521

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Achille MIGET

Né à Belfort, le 7 janvier 1901
Ancien interne des Hôpitaux de Paris

LE SYNDROME D'EHLERS-DANLOS

Président : M. A. BAUDOUIN, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE

1933

156

Travail du Service de M. le Professeur Agrégé Sézary
(Hôpital Saint-Louis)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Achille MIGET

Né à Belfort, le 7 janvier 1901
Ancien interne des Hôpitaux de Paris

LE SYNDROME D'EHLERS-DANLOS

Président : M. A. BAUDOUIN, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE

1933

DOYEN... M. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET
	CARNOT.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	NOVELACQUE
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATFELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 et comparée.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

RETTERRER Histologie
 ZIMMERN Physique



IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	LE LORIER	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.	GUENIOT	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

M.A. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les muti- lés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé		Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.....		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BAUDOUIN

Professeur de Pathologie générale
Médecin de l'Hôtel-Dieu

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

*Hommage de ma profonde admiration
et de mon respectueux attachement.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. SEZARY

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Qui m'inspira le sujet de cette thèse.
Hommage de profonde reconnaissance
et de respectueux dévouement.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE RENAUD

Médecin des Hôpitaux

Témoignage de ma respectueuse affection et de ma vive reconnaissance pour la bienveillance qu'il me prodigua en toutes circonstances.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LAIGNEL-LAVASTINE

Professeur d'Histoire de la Médecine
Médecin de la Pitié

*Hommage de ma profonde vénération,
de ma reconnaissance et de mon entier
dévouement.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR L. BABONNEIX

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Témoignage de ma respectueuse gratitude pour l'affection qu'il m'a témoignée et pour les conseils qu'il m'a donnés.

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PASTEUR VALLERY-RADOT

Médecin de l'Hôpital Bichat

*Qui m'a donné une grande marque de
confiance en m'acceptant parmi ses élèves.
Témoignage de ma respectueuse affection
et de ma reconnaissance.*

A MON MAÎTRE

M. LE PROFESSEUR MARCEL LABBÉ

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique Médicale
Médecin de la Pitié

*Faible hommage de toute ma gratitude,
de mon admiration et mon dévouement.*

A MES MAÎTRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE BESANÇON

*Qui, avec une affectueuse sollicitude, ont
guidé et soutenu mes premiers pas dans
la médecine.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

Stage :

1923. M. LE DOCTEUR WIART

1924. M. LE DOCTEUR A. BERGÉ (*in memoriam*)

Externat :

1925. M. LE PROFESSEUR OMBRÉDANNE

1926. M. LE DOCTEUR CATHALA

M. LE DOCTEUR JULES RENAULT

1927. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MACAIGNE

Internat :

1929. M. LE DOCTEUR MAURICE RENAUD

1930. M. LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

1931. M. LE DOCTEUR L. BABONNEIX

1932. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PASTEUR VALLERY-
RADOT

M. LE PROFESSEUR A. BAUDOUIN

1933. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. SÉZARY

A M. LE PROFESSEUR GABRIEL PETIT

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de l'Ecole d'Alfort

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. LHERMITTE

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. HUGUENIN

A M. LE DOCTEUR A. MOUCHET

A M. LE DOCTEUR P. NICAUD

A MM. LES DOCTEURS :

E. AZÉRAD, M. BARIÉTY, A. ESCALIER, M. FÈVRE,
A. LEMAIRE, médecins et chirurgiens des
hôpitaux.

A MM. LES DOCTEURS :

G. ALBOT, M. BARTHES, P. CHATAGNON, P. COT-
TET, P. DELAFONTAINE, J. LEVIN, Maurice
LEVY, G. LEVY-COBLENTZ, G. PETIT-MAIRE,
H. ROUËCHE.

A MES COLLÈGUES ET AMIS :

Y. BOQUIEN, J. DELAY, DEPARIS, J. ODINET,
M. PERRAULT, J. VOILLEMIN.

LE SYNDROME D'EHLERS-DANLOS

I

Introduction

Au fur et à mesure que les progrès des sciences médicales élargissent le champ de nos investigations, les vieilles classifications, réunissant souvent des affections fort différentes, tombent en désuétude.

Dans le vaste cadre des affections héréditaires et familiales s'inscrivent des types cliniques nombreux parmi lesquels les *dystrophies cutanées* occupent une place encore restreinte. Certes si les cas en sont variés et complexes, leur classification est délicate en raison même de l'absence ou de l'imprécision d'un critère anatomo-clinique ou biologique susceptible de servir de base à leur différenciation.

Aussi est-ce à dessein que nous avons choisi pour cette étude un syndrome dont il n'est pas fait mention dans les ouvrages didactiques, mais que des travaux récents ont permis toutefois d'individualiser.

L'hyperélasticité et la fragilité de la peau associée à l'hyperlaxité articulaire réalisent une entité morbide différenciée successivement par EHLERS et par DANLOS.

Bien qu'elle s'apparente à nombre d'affections dermatologiques aux confins de la *cutis laxa*, ou de la *cutishyperélastica*, de la *dermatolysis* d'ALIBERT, de la *chalodermie* de VON KETLY, cette dystrophie n'est pas une affection purement cutanée.

A l'exemple de bien d'autres, elle reconnaît pour substratum une modification plus profonde de l'organisme, une désorganisation des tissus mésenchymateux. Et par ce fait même, ce syndrome banal en apparence n'offre pas uniquement une valeur documentaire, il ne fournit pas seulement au pathologiste la satisfaction de serrer de plus près la vérité. Il pose en effet un problème de pathologie générale du plus haut intérêt mais difficile à résoudre en raison de la rareté des cas cliniques bien étudiés.

Nous avons ébauché un travail d'ensemble plus vaste, plus séduisant ; des circonstances particulières, ne nous ont point permis de réaliser notre projet.

Convient-il de nous en excuser ? En pathologie médicale chaque pierre solide apportée à l'immense édifice garde toute son utilité. La brièveté et la simplicité d'un sujet n'exclut pas son intérêt.

Aussi nous nous estimerons largement récom-

pensé si ce modeste travail contribue à attirer l'attention des chercheurs sur un syndrome constitutionnel des plus curieux, connu seulement des dermatologistes, et dont la portée pathogénique est encore actuellement à peine entrevue.

Historique

Depuis longtemps les dermatologistes ont décrit sous le nom de *cutis laxa* ou de *cutis hyperélastica*, une extensibilité anormale des téguments. Cette anomalie paraissait nettement distincte de certains cas dans lesquels la peau présentait un relâchement permanent en forme de plis irréductibles auxquels ALIBERT a donné le nom de « dermatolysies ».

Le syndrome qui fait l'objet de ce travail associe l'hyperélasticité, la dermatolysie à un troisième élément l'hyperlaxité articulaire. Les cas typiques en sont rares, rareté qui tient peut-être à la méconnaissance de cette curieuse affection.

C'est en 1899, qu'EHLERS, dans une présentation à la *Société danoise de Dermatologie*, a donné de ce syndrome la première description. Elle est complète, précise, mais peu détaillée. L'auteur signale l'extrême laxité de la peau, la laxité des articulations si importante qu'elle permet une subluxation du genou, les lésions cicatricielles nombreuses, diffuses et variées. Il insiste en outre sur la ten-

dance hémorragique du sujet, non hémophile. Il considère ces troubles de la crase sanguine comme susceptibles de déterminer pour un traumatisme très minime, de volumineux hématomes, point de départ des lésions cutanées cicatricielles, des nodules molluscoïdes. L'étude de ce cas est cependant incomplète, puisqu'aucun examen histologique n'a été pratiqué.

Le 3 mai 1906, à la Société française de Dermatologie, HALLOPEAU et MACÉ DE LÉPINAY publièrent un « cas de xanthome tubéreux et de tumeurs juvéniles offrant les caractères du xanthome diabétique », en tous points comparable au cas d'EHLERS. Cependant l'interprétation fournie par les auteurs fut unanimement acceptée.

Mais dix-huit mois plus tard, DANLOS, ayant eu l'occasion d'examiner le malade d'HALLOPEAU, découvrit la cutis laxa, rattacha à cette dystrophie les lésions cutanées, les pseudo-tumeurs molluscoïdes et contesta le diagnostic de xanthome. PAUTRIER précisa d'ailleurs que ces pseudo-tumeurs étaient constituées par un véritable « tissu angiomateux » en l'absence de toute cellule xanthomateuse.

« L'état spécial de la peau, d'une minceur anormale, d'une élasticité extraordinaire domine la situation et constitue avec la vulnérabilité excessive, la caractéristique de l'état morbide. » Ainsi s'exprimait DANLOS pour définir cliniquement cette dystrophie cutanée mal connue.

COHN cependant, quelques mois auparavant, au Congrès de la Société allemande de Dermatologie (1907) en avait rapporté une observation très complète.

Puis l'affection tomba dans l'oubli, et durant un certain nombre d'années aucun travail ne fut publié sur cette question.

Dans le traité de RIECKE, RIEHL la signala.

En 1925, A. GILBERT, M. VILLARET et GRELLETY-BOSVIEL relatèrent l'observation d'un malade atteint « d'hyperélasticité congénitale des ligaments articulaires et de la peau ». Il n'existait aucune cicatrice particulière, aucun nodule atypique. Il semble bien qu'il s'agit dans ce cas d'une forme atténuée, incomplète du syndrome.

La remarquable communication de E. SCHULMANN et G. LÉVY-COBLENTZ, à la Société de Dermatologie de Paris, le 7 juillet 1932, appela à nouveau l'attention des dermatologistes sur ce syndrome. Grâce à la sagacité de M. BRODIER et au moulage très suggestif de BARETTA, les auteurs purent identifier leur cas à celui de DANLOS.

Quelques mois plus tard, en novembre 1932, NAVARRO MARTIN et C. AGUILERA MARURI rapportèrent un cas qui, en raison des figures qui illustrent le texte, paraît semblable, avec cette réserve toutefois que la laxité articulaire fait défaut.

A la même époque, BURNHOLS décrivit sous le nom d « 'Epidermolyse bulleuse avec cuti hyperélastica » une observation très analogue à celle de

DANLOS. Bien que l'auteur ait été surtout intéressé par l'hyperélasticité de la peau, les photographies précisent l'existence de cicatrices et de petites tumeurs tout à fait comparables à celles qu'on a coutume d'observer dans la forme typique du syndrome.

Les communications de E. SCHULMANN et A. LÉVY-COBLENTZ incitèrent J. MARGAROT, P. DEVÈZE et COLL DE CARRERA, à verser au débat la relation de trois cas familiaux portant sur un homme et deux de ses enfants, relation particulièrement instructive puisqu'elle établit un lien étroit entre les formes complètes et les formes incomplètes de cette dystrophie.

La lecture de ces travaux nous permet de mettre une étiquette précise sur les divers troubles cutanés que nous avons observés chez une malade tuberculeuse hospitalisée dans le service de notre maître M. le professeur A. BAUDOUIN. Ce cas typique base de ce travail, est le seul qui, depuis le cas princeps de DANLOS, ait été étudié complètement du point de vue anatomo-clinique. Il a été publié d'ailleurs en collaboration avec notre maître le professeur agrégé A. SÉZARY et nos collègues E. AZÉRAD et DEPARIS à la Société de Dermatologie, le 6 juillet 1933.

Il clot ainsi, jusqu'à ce jour et à notre connaissance, la liste brève des faits qui illustrent ce syndrome.

III

Faits Cliniques

Avant de donner une description au tableau clinique que brossèrent si remarquablement EHLERS puis DANLOS, il nous paraît plus judicieux d'exposer tout d'abord les rares observations qui ont été publiées. Elles peuvent se diviser en deux catégories de faits :

- ceux dans lesquels le *syndrome* comporte la *triade symptomatique* bien mise en évidence par DANLOS ;
- ceux dans lesquels le *syndrome* est incomplet, ébauché.

Le syndrome complet

OBSERVATION I (personnelle).

Hyperélasticité de la peau. Hyperlaxité articulaire. cicatrices atrophiques et pseudo-tumeurs molloscoïdes. Troubles légers de la crase sanguine. Syndrome d'Ehlers-Danlos manifestement congénital.

A... Jeanne, 24 ans, femme de chambre, est hospitalisée depuis le 7 janvier 1933 dans le ser-

vice du professeur BAUDOUIN pour une tuberculose pulmonaire bilatérale.

Cette malade nous intéresse en raison de l'affection cutanée dont elle est atteinte depuis son enfance. Un premier symptôme consiste dans la facilité avec laquelle elle fait des hématomes et des *cicatrices* et dans le caractère nettement *atrophique* de ces cicatrices.

Sur les deux genoux on voit, symétriques et centrés par les rotules, deux lésions d'apparence atrophique et d'aspect bigarré. Ces lésions qui ont un diamètre de 8 cm. sont presque régulièrement arrondies ; leurs bords sont nettement arrêtés. A leur surface la peau est très amincie et forme des plis dirigés dans les sens les plus divers qui délimitent entre eux des angles d'ouverture variable. Sur le genou droit on note deux soulèvements molluscoïdes de la peau. La couleur est bigarrée : certains points sont achromiques, d'autres pigmentés, d'autres enfin violacés par suite de la présence, d'une part, d'un réseau veineux visible à travers la peau très fine et réductible à la pression ; d'autre part, de taches purpuriques.

Ces lésions ont une consistance molle : le doigt s'y enfonce profondément, de plus la peau a une laxité et une hyperélasticité manifestes : quand on la pince entre les doigts, on l'étire très facilement ; dès qu'on la lâche elle revient à sa position première sans que cette épreuve provoque de la douleur. Cette lésion atrophique n'est pas secondaire à

une plaie superficielle des genoux, elle semble plutôt consécutive à des ecchymoses qui se reproduisent d'une façon incessante sous l'influence des moindres traumatismes et peut-être aussi de la distension cutanée que les mouvements de l'articulation impriment sans arrêt à la peau.

A la partie antérieure des deux tiers inférieurs des deux jambes on voit deux zones d'apparence atrophique, longues de 18 cm. larges de 6 cm. où la peau de couleur violacée, n'est pas plissée comme aux genoux, mais est encore nettement lâche et hyperélastique. Ces deux lésions semblent dues également à des contusions légères.

Aux olécranes on remarque aussi deux petites plaques atrophiques brunes, rappelant par leur aspect celles des genoux et attribuables aux mêmes causes.

A mentionner encore deux petites lésions analogues situées à la face interne des coudes de pied et que la malade attribue au frottement des chevilles l'une contre l'autre.

Sur le corps on voit plusieurs cicatrices dont certaines semblent hors de proportion avec les traumatismes qui les ont provoquées. De plus elles sont molles, atrophiques, dépigmentées. Telles sont celles du sein gauche, consécutives à l'incision d'un abcès ; deux autres sur le front, consécutives à des plaies superficielles dont les points de suture même ont laissé des petites cicatrices arrondies et molles, deux autres à la partie infé-

rieure des jambes. Les injections intraveineuses ont elles-mêmes laissé des cicatrices indélébiles sous la forme de ponctuations dépigmentées le long des trajets veineux.

En dehors de ces lésions, la peau est d'une façon générale fine, extrêmement amincie. Elle glisse très facilement sur les plans profonds.

Elle a de plus une *hyperélasticité* manifeste. Il est possible en la saisissant entre deux doigts de l'étendre et de la tirer en avant pour former un pli deux ou trois fois plus long que normalement. Ce caractère est particulièrement net sur le tronc et sur les membres. Il est moins marqué à la face et au cuir chevelu où normalement d'ailleurs l'élasticité cutanée est moins grande qu'ailleurs. Moins vite qu'une lame de caoutchouc la peau revient ensuite sur elle-même quand on la relâche.

Enfin une *hyperlaxité articulaire* constitue un troisième symptôme facile à mettre en évidence aux petites articulations. La traction sur la clavicule fait saillir sous la peau l'extrémité interne de l'os. Les articulations métacarpo et métatarso-phalangiennes se déboitent par simple traction. On écarte facilement les extrémités articulaires de plusieurs millimètres. Les doigts de la main peuvent être placés sans effort dans une position d'hyperextension véritablement acrobatique. D'ailleurs la radiographie des doigts au moment d'une traction rend bien compte de cette laxité articulaire si particulière.

La malade est atteinte de tuberculose pulmonaire bilatérale fébrile et caverneuse, c'est dire qu'elle est cachectique. L'examen physique des autres appareils ne montre aucune altération apparente. Cependant depuis l'époque de la puberté, la peau de l'abdomen est pigmentée et le tronc tout entier est recouvert d'un duvet noir. Il n'y a pas de nœvi rappelant la maladie de Recklinghausen.

Il importe de souligner surtout les *troubles de la crase sanguine* caractérisés par des gingivorrhagies fréquentes, des épistaxis à répétition et à la facilité avec laquelle se produisent des ecchymoses traumatiques. Le temps de coagulation, sans être anormal, est cependant assez long : neuf minutes. Le temps de saignement est de 4 minutes et demie. Pas de signe du lacet.

L'examen des éléments figurés du sang a fourni les résultats suivants : Numération : globules rouges 3.300.000 ; globules blancs : 6.000 ; hémoglobine 70 %. Pourcentage leucocytaire : 70 polynucléaires neutrophiles ; 25 noyaux mononucléaires ; 3 lymphocytes ; 2 éosinophiles.

La mesure du métabolisme basal ne pouvait donner ici aucun renseignement valable en raison de la cachexie et de la fièvre continue de la malade. Elle n'a pas été pratiquée.

Il semble bien que l'affection cutanée remonte à l'enfance, car la malade affirme que les cicatrices atrophiques des genoux sont apparues à l'âge de 8 ans et ne se sont pas modifiées depuis cette

époque. Un traumatisme minime qui n'aurait eu chez un sujet normal aucune conséquence, semble avoir toujours suffi pour déterminer chez elle, soit une hémorragie, soit une plaie et consécutivement les lésions atrophiques que nous avons constatées.

On ne relève aucune manifestation de cet ordre dans la famille. La malade est enfant unique et n'a pas connu son père. Bien réglée depuis l'âge de 13 ans et jusqu'ici de bonne santé apparente, elle a contracté la syphilis à 16 ans et fut soignée de façon convenable durant trois années. Sa réaction de Wassermann est actuellement négative.

Elle a fait en 1930 une fausse couche de six semaines. Elle vient d'accoucher à terme d'une fille décédée quelques jours après la naissance. Cette seconde grossesse a donné un véritable coup de fouet à sa tuberculose pulmonaire, qui paraît avoir débuté cliniquement en décembre 1932.

Examen histologique : Une biopsie a été pratiquée en bordure de la lésion du genou droit. L'examen histologique fait avec M. LÉVY-COBLENTZ, a donné les résultats suivants :

L'épiderme apparaît irrégulier comme plissé. Le plus souvent il est aminci et les bourgeons interpapillaires ont disparu. Mais par places son épaisseur est anormale et ses bourgeons ont leur forme habituelle. Cette irrégularité d'aspect semble montrer que ces modifications sont secondaires

à des lésions profondes. Celles-ci sont extrêmement marquées.

Le derme papillaire n'a pas sa structure normale. Il est occupé par des fibrilles collagènes grêles, horizontales, parallèles, assez riches en cellules conjonctives.

Dans le derme moyen on est frappé par la présence de nombreux foyers hémorragiques, récents ou anciens. Autour de plus récents se trouvent des macrophages bourrés de pigment ferrique et quelques belles cellules géantes (granulome par corps étranger). Partout ailleurs on voit surtout de nombreux chromatophores dont le pigment jaune est très apparent. De plus il existe une prolifération histiocyttaire occupant la partie centrale du derme moyen : les cellules y sont disposées en bandes sensiblement rectilignes et contiennent aussi du pigment sanguin. On ne rencontre pas les trousseaux fibreux qui constituent le derme normal.

L'hypoderme est nettement atrophique. Le tissu graisseux ne forme plus que deux bandes étroites, parallèles, séparées par une mince bande fibreuse.

Les altérations vasculaires sont marquées dans toute la hauteur de la peau. Les capillaires sont très nombreux, leur paroi est réduite à un simple endothélium reposant immédiatement sur une lamelle collagène. Les veines sont nettement ectasiques, leurs parois sont amincies.

Il n'y a aucune cellule xanthomateuse.

Après coloration à l'orcéine le tissu élastique

apparaît très augmenté. Il forme de véritables amas comparables à ceux qu'on voit dans la peau sénile. Il est constitué par des fibres ondulées souvent très longues, orientées en général parallèlement à la surface de l'épiderme. Mais il fait totalement défaut dans la bande histiocytaire signalée plus haut.

A la périphérie de la lésion, à l'endroit où la peau reprend un aspect anormal, on retrouve la même hyperplasie élastique et la même absence de trousseaux collagènes, mais les vaisseaux sont normaux.

On retrouve chez cette malade l'hyperélasticité de la peau avec formation de cicatrices très atrophiques, l'hyperlaxité des articulations, la fragilité du système vasculaire avec facilité de production des ecchymoses, la tendance aux hémorragies. Soulignons la coïncidence de ce syndrome avec la pigmentation et l'hypertrichose de l'abdomen dont on sait la fréquente origine endocrinienne. Notons aussi le caractère hautement atrophique des cicatrices souvent lié à des troubles des sécrétions internes.

L'examen histologique — ainsi que nous le préciserons au chapitre consacré à l'anatomie pathologique — montre avec évidence que les lésions primordiales ont consisté dans la dilatation des veinules et la néoformation des capillaires sanguins avec de multiples foyers hémorragiques,

dans la disparition du tissu conjonctif du derme, dans l'hypertrophie marquée du système élastique, enfin dans l'atrophie de l'épiderme et de l'hypoderme.

Nous rapprocherons de notre observation le cas princeps de HALLOPEAU et MACÉ DE LÉPINAY. Si l'interprétation des auteurs paraît manifestement entachée d'erreur, la description des lésions est remarquablement précise.

OBSERVATION II

(HALLOPEAU ET MACÉ DE LÉPINAY.)

Th... âgé de 66 ans, horloger, Salle Bazin n° 36, né avec un pied bot, il n'a marché que tard. Il s'est mal développé. A 17 ans sa colonne vertébrale se dévia peu à peu ; il mit un corset orthopédique, mais l'infirmité s'accentua. Il a eu de l'ictère il y a 15 ans. Aucune maladie vénérienne. Plusieurs accidents chutes, morsures, coup de hache sur la tête etc...

Depuis l'enfance il a eu des saillies anormales aux genoux et aux coudes. Ces tubérosités le gênaient peu cependant celles des genoux saignaient facilement : à 15 ans on les lui enlève, mais elles récidivèrent bientôt. De temps en temps elles ont suppuré. C'est d'ailleurs à cause de cette suppuration que le malade vient à l'hôpital. Il est de

très petite taille, tassé sur lui-même, il présente une forte scoliose à convexité droite et un pied bot à gauche qui fut opéré et redressé dans le jeune âge.

Sur la tête, on remarque, au cuir chevelu où les cheveux sont rares, une cicatrice déprimée, résultant de son accident (coup de hache).

Au front, plusieurs cicatrices, dont quelques-unes ont nettement une teinte jaune ; ces cicatrices au nombre de trois principales sont très irrégulières, des dimensions d'une pièce d'un franc, un peu déprimées, elles isolent par entrecroisement un certain nombre de petits lobules où l'on aperçoit la saillie des glandes pilosébacées, par conséquent leur origine traumatique est peu vraisemblable.

Sur le nez, une autre cicatrice transversale.

Sur la joue droite, une dépression linéaire également jaunâtre.

Sur la joue gauche, une large cicatrice consécutive à une brûlure ancienne. Il existe une tuméfaction bilatérale des joues liée à une hypertrophie des glandes parotides.

A la partie interne de la *lèvre inférieure* on voit une tache pigmentaire du volume d'une demi-lentille. Rien d'autre dans la cavité buccale.

Sur le cou, nous notons de nombreux grains pilaires dont certains sont entourés d'une petite saillie nodulaire avec comédons très volumineux.

Sur le tronc, à part la scoliose, les déformations de la cage thoracique et une hernie ombilicale,

on remarque seulement des cicatrices de ventouses scarifiées, de petites saillies, notamment dans le dos, sans coloration normale de la peau et plusieurs taches pigmentaires.

A la *fesse gauche*, 5 placards éruptifs ont l'aspect de grains de raisin vidés, on y voit des glandes sébacées à saillie anormale, avec comédons sail-lants et volumineux. Pas d'adénopathie axillaire appréciable.

Sur les *bras*, on remarque à peu près symétrique-ment aux deux coudes, deux masses volumineuses, de la grosseur d'un œuf de pigeon, d'une teinte rougeâtre mobiles, non douloureuses.

A *droite*, la masse est un peu plus considérable, avec une partie amincie, pédiculée. Elle est loca-lisée dans le derme dont elle représente un épaïs-sissement. La consistance est flasque. La partie inférieure est le siège d'une dépression qui peut-être résulte d'une ulcération ancienne. Il existe une légère suppuration de la surface excoriée.

Au-dessous une tumeur semblable, grosse comme une noisette est flasque et ressemble à un grain de raisin vidé. Elle présente des saillies des glandes sébacées avec gros comédons.

Sur le *dos du poignet* un placard éruptif mesure environ 3 cm. de large sur 4 de hauteur ; ses con-tours sont sinueux ; la peau y est plissée, amincie, en partie pigmentée, en partie décolorée avec nuance légèrement jaunâtre. Il s'agit évidemment

d'une néoplasie qui s'est résorbée en laissant une plus grande laxité des tissus.

Une altération analogue s'observe sur le dos de la 4^e articulation métacarpo-phalangienne, ici la coloration est violacée, la consistance est plus considérable.

Sur la 5^e articulation de la même main, une masse violacée intéresse le derme ; elle présente plusieurs orifices d'où sort du pus. On voit à la partie inférieure de l'avant-bras un plissement en fer à cheval de la peau ; de même à la partie interne du poignet.

Sur l'articulation métacarpo-phalangienne du pouce, même plaque avec exagération des plis de la peau et un certain nombre d'épaississements nodulaires. La nuance est légèrement jaunâtre.

Sur les doigts on voit un certain nombre d'épaississements nodulaires disséminés.

A gauche : on distingue *au coude* une masse du volume d'une grosse noix, à sa partie externe, trois saillies pédiculées, ayant l'aspect de marisques ou de grains de raisin vidés. Sur la masse principale on voit 5 dépressions dont 4 sont recouvertes de croûtes.

Sur l'*avant-bras gauche*, se trouvent plusieurs dépressions à contours irréguliers avec aspect cicatriciel, de coloration vaguement jaunâtre, en partie pigmentée. La peau est plissée en crépon ces plissements sont comparables à ceux que l'un de nous a décrit dans certaines lépromes.

Sur la *main gauche* on voit des altérations à différentes périodes de leur évolution. L'une, sur le dos de l'articulation métacarpo-phalangienne de l'index est saillante, indurée légèrement avec plissement de la peau. Il en est de même pour l'altération de l'articulation de l'auriculaire et du pouce. Les orifices pilosébacés y sont dilatés. D'autres placards sont déprimés avec amincissement de la peau.

Il y a un nodule du volume d'un pois, sur l'articulation métacarpo-phalangienne du pouce, de consistance ferme, intéressant surtout la couche profonde du derme, sensible au toucher. Il date de quelques jours seulement, dit le malade, et doit, d'après son expérience personnelle, disparaître promptement.

Membres inférieurs : Au devant du *genou droit* on voit un placard éruptif de 13 cm. de haut sur 9 cm. de large. La plus grande partie est au-dessous de la rotule. Ferme au toucher, elle paraît constituée par un épaissement du derme et de l'hypoderme. La surface est en partie violacée en partie décolorée. On y voit des ulcérations dont quelques-unes sont recouvertes de croûtelles.

La partie supérieure de ce placard est au contraire affaissée. La peau y est profondément ridée et les plis qu'on imprime y persistent. Ici encore on a l'idée d'une néoplasie qui s'est résorbée et a laissé une grande laxité du tissu ; on y voit des

dépansions cicatricielles qui ont une coloration en partie légèrement jaunâtre, en partie dépigmentée.

Ce placard se continue en dehors avec une altération de même nature au niveau de laquelle, la résorption est complète. Il ne reste qu'un amincissement de la peau, avec exagération de ses plis et une hyperpigmentation partielle.

Cette partie est notablement affaissée au-dessous de la peau saine. Ses dimensions sont de 6 mm. transversalement sur 4 verticalement. Plus bas à la partie supéro-externe de la jambe, même dépansions cicatricielles, même plissement, même affaissement de la peau en plusieurs placards, leurs bords sont nettement arrêtés.

Tout le long de la *crête tibiale*, épaisissements cutanés, de forme irrégulière, sur une hauteur de 16 cm. larges de 1 à 3 cm, avec pigmentation rouge brun de la peau.

Plus bas encore, sur le devant du *cou de pied*, saillie non colorée présentant l'aspect de grains de raisin en partie vidés.

Sur la *malléole externe* du côté droit, saillie du volume d'une pastille dont le bord libre se détache de la peau saine à la manière de celui d'un molluscum.

A la partie postérieure du *talon*, hyperkératose dans la moitié externe, avec croûtes déprimées en godet.

A *gauche*, dans la *région prérotulienne*, placard semblable à celui du côté opposé. Néoplasies

multiples. L'une d'elles occupe le dos de l'articulation métacarpo-phalangienne. Dans celle-ci on distingue une partie violacée saillante et une partie décolorée avec reflet jaunâtre, donnant la sensation d'une néoplasie vidée.

Il existe un pied bot congénital. Tous les orteils sont dystrophisés. Adénopathies verticales et transversales de la région inguinale.

Le cœur, les poumons sont normaux. La foie n'est pas augmenté de volume. Pas de troubles digestifs. Il n'y a pas de sucre. Il y a de légères traces d'albumine.

DANLOS, quelques mois plus tard, contestait le diagnostic de « xanthome diabétique juvénile » posé à l'occasion des troubles que présentait ce malade. Pour lui, la teinte des tumeurs n'était pas jaune, leur consistance n'était pas celle des tumeurs xanthomateuses, l'examen histologique ne montrait aucune des lésions si spéciales au xanthome.

Enfin la description clinique ne faisait pas état d'un élément primordial de la dystrophie cutanée : la minceur anormale, l'élasticité extraordinaire, la vulnérabilité excessive de la peau. Ces troubles favorisent les lésions, la moindre écorchure amène la suppuration et crée l'atrophie.

« Ainsi, conclue-t-il, s'explique sans peine que la contusion chronique à laquelle sont continuellement exposés les coudes et les genoux ait donné naissance à des pseudo-tumeurs ».

La filiation des lésions était précisée. Le syndrome était décrit.

Il fut remis à l'ordre du jour grâce à la très belle observation d'E. SCHULMANN G. LÉVY-COBLENTZ

OBSERVATION III.

Hyperélasticité cutanée (cutis laxa) et laxité articulaire avec fragilité anormale de la peau et tumeurs molluscoïdes post-traumatiques (syndrome de Danlos).

M... Lucienne, 25 ans, décolleteuse, a présenté dès sa naissance une élasticité anormale de la peau et des ligaments articulaires. Plus tard la fragilité extrême de son tégument au moindre traumatisme a abouti aux atrophies cutanées, aux cicatrices innombrables et aux pseudo-tumeurs dont elle est couverte.

Antécédents : Mère hémiplégique à 40 ans, morte d'un ictus à 46 ans. Père âgé de 58 ans, alcoolique. Cinq frères et sœurs de la malade, âgés de 14 à 19 ans sont bien portants. Aucun n'est atteint d'une maladie cutanée.

De même aucun ascendant jusqu'à la troisième génération ne présente d'anomalie cutanée semblable à celle de la malade. Sauf les maladies d'enfance — rougeole, varicelle, scarlatine — il n'y a à signaler qu'une lésion d'un œil ayant nécessité une intervention chirurgicale à l'âge de 5 ans.

Réglée à 17 ans 1/2 a eu jusqu'à l'âge de 19 ans des époques régulières ; depuis ce moment celles-ci sont irrégulières, trop abondantes et douloureuses. L'état général est excellent.

L'examen viscéral n'offre rien d'anormal ; les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine. La réaction de Wassermann est négative dans le sang.

Description des lésions :

Tête : Sur le front au-dessus de l'œil droit à la limite du cuir chevelu, cicatrice irrégulière, molle, blanche, du diamètre d'une pièce de un franc.

Au milieu du front, cicatrice linéaire mesurant 2 cmc. Sur le front à gauche, en bordure du cuir chevelu, cicatrice linéaire consécutive à une chute contre une caisse. Cette cicatrice blanche souple, a une longueur de plusieurs centimètres et une largeur de 4 à 7 millimètres, bien que les bords aient été rapprochés par deux points de suture dont on voit les traces sous forme de quatre points d'aspect atrophique, du diamètre d'une tête d'épingle en verre.

Bras gauche : Sur l'extrémité du coude deux petites tumeurs violacées, molles, en forme de grains de raisins vidés. A la face d'extension de l'avant-bras on voit une dizaine de cicatrices gaufrées, blanches, un peu déprimées, la plus petite du diamètre d'une petite bille, la plus grande formant un placard de 4 cmc. sur 2 cmc.

Bras droit : Sur l'extrémité olécranienne une

tumeur flasque, de couleur brun violacé, mesurant 3 cmc. sur 2 cmc., molle avec des grains durs, inclus dans sa masse, pouvant s'enlever par une légère traction de plusieurs centimètres de sa base. A 1 cmc. de distance une petite tumeur analogue ressemble à un grain de raisin à moitié vidé. Sur la face interne et antéro-interne de l'avant-bras on voit de nombreuses cicatrices allant de la petite tache déformée à la cicatrice hypertrophique mais toujours molle, rappelant au toucher les mollusca de la maladie de Recklinghausen.

Mains : A noter une légère hyperkératose palmaire s'accompagnant d'érythème et d'hyperhydrose.

Main droite : sur l'articulation métacarpo-phalangienne de l'index, tumeur violacée du volume d'une petite noisette, de couleur violacée, à épiderme plissé. A la pression on réduit très nettement le volume de cette tumeur qui est molle, sans consistance comme les tumeurs des coudes.

Sur la phalange du petit doigt, tumeur analogue, un peu plus petite.

Main gauche : sur l'articulation métacarpo-phalangienne de l'index et du médius existent des tumeurs analogues à celles de la main droite. A noter encore, en plusieurs points sur la face dorsale des doigts et de la main, des cicatrices d'aspect verrouillé ou gaufré en petits placards.

Jambe droite : Tout le long du tibia la peau est cicatricielle, mais non adhérente en profondeur.

Les contours circinés du vaste placard cicatriciel qui occupe toute la face antérieure de la jambe, son achromie accompagnée d'hyperpigmentation périphérique donnent un aspect syphiloïde à cette lésion. Le genou présente un aspect bigarré par le mélange de cicatrice d'atrophie épidermique et d'hypertrophie du derme. La peau y forme des plis transversaux espacés, assez profonds comme si elle était prolongée pour la région à couvrir. La couleur est violacée avec des nappes de pigmentation et des plages d'achromie totale. Au toucher on perçoit une infiltration pâteuse rappelant celle de la dermatite chronique atrophiante de Pick-Herxheimer.

Pied droit : Sur l'articulation métacarpo-phalangienne du gros orteil, nodosité saillante du volume d'une noisette, rose vif, molluscoïde.

Jambe gauche : Lésions analogues à celles de la jambe droite, mais moins intenses. Sur la malléoles externes on note au-dessus d'une cicatrice pigmentée du diamètre d'une pièce de 2 francs, une tumeur violacée en forme de grain de raisin vidé.

Pied gauche : Sur l'articulation métacarpo-phalangienne du grand orteil la peau est lisse, plissée et violacée.

Tendons d'Achille : Sur les deux tendons à leur tiers inférieur, existe une tumeur de la forme d'une amande recouverte d'un épiderme lisse, atrophique, de couleur rose. Ces tumeurs sont cutanées et indépendantes du tendon,

Quel que soit le point où l'on considère le tégument, même sur le cuir chevelu, même sur les cicatrices, il est possible de soulever la peau en un pli de plusieurs centimètres. Relâchée, la peau revient instantanément en place. Elle est partout mince, comme s'il y avait atrophie de l'hypoderme. Son aspect est normal en dehors des lésions.

Cet état de cutislaxa s'accompagne d'une laxité articulaire particulièrement appréciable au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes. En tirant sur les phalanges on déboîte facilement les articulations qui se remettent en place dès que la traction cesse. Sans aucune douleur on peut fléchir les doigts vers le dos de la main jusqu'à un angle aigu. La laxité articulaire est cependant beaucoup moins accusée que celle de la peau.

Il s'agit là du syndrome typique décrit par DANLOS, sans les troubles hémorragipares signalés par EHLERS et que nous avons retrouvés chez notre malade.

OBSERVATION IV

(F. MARGAROT, P. DEVÈZE et COLL DE CARRERA).

Hyperlaxité cutanée, hyperlaxité articulaire, cicatrices atrophiques, syndrome de Danlos existant chez trois membres d'une même famille.

Le malade âgé de 9 ans offre en différents points des surfaces d'aspect cicatriciel. *Sur le front*, elles

sont irrégulières, finement plissées, achromiques, avec par places une teinte bleuâtre ou brunâtre peu prononcée, réalisant des bigarrures. Au toucher la peau de cette région est souple, mobile sur les plans profonds, et d'une laxité telle qu'on peut l'attirer en avant en formant un large pli. Elle reprend ensuite sa forme première. Il existe deux autres cicatrices sur le nez, l'une au-dessus de l'autre, l'inférieure est adhérente au cartilage.

On trouve encore des surfaces de même caractère sur la face postérieure de l'avant-bras droit ; elles sont minces, plissées, dermatolysiques. D'autres sur le coude et l'avant-bras gauche pigmentées. D'autres se trouvent autour des genoux, en particulier sur la tubérosité tibiale antérieure gauche, où elles sont le siège, en même temps que les téguments voisins, de bosselures dermatolysiques. On note à la partie inférieure de la rotule à droite une pseudo-tumeur du volume d'une grosse noix, présentant sur sa surface deux ou trois cicatrices blanches plissées ; au palper elle est de consistance mollassse, avec quelques points, petits nodules de consistance fibreuse, noyés dans sa masse ; à gauche existe une petite tumeur de même caractère du volume d'une cerise.

Le cuir chevelu présente un certain degré d'hypotonie. Il est possible de le pincer assez facilement. On n'observe pas de déglabration du type peladique.

On compte *six noevi* sur le dos. Une tache brunnâtre très pâle allongée verticalement, à bords irréguliers et peu distincts, occupe une zone correspondant approximativement aux apophyses épineuses des dernières dorsales. Les téguments qui recouvrent et laissent voir un lacs de fines veinosités bleuâtres.

La peau de la face palmaire des mains est ridée.

Les oreilles sont écartées de la paroi crânienne. Les dents sont mal implantées. Les incisives inférieures sont crénelées. Les incisives supérieures manquent. L'arcade dentaire du maxillaire supérieur est à peine développée et haut située. Pour découvrir les dents on est obligé d'écarter fortement en haut la lèvre supérieure.

Au menton la symphyse maxillaire est marquée par une encoche inférieure nettement appréciable au palper.

Le sujet est scoliotique. On trouve une courbure dorsale supérieure à grand rayon convexe à droite, et une courbure inférieure dorso-lombaire à petit rayon, convexe à gauche, accompagnée de projection en arrière des dernières côtes gauches.

Les omoplates sont saillantes. On note une asymétrie thoracique. Le rebord costal antérieur gauche fait une saillie marquée, l'hypocondre gauche bombe en avant. Le ventre est gros ; l'ombilic est un peu distendu.

Le malade présente enfin une *laxité articulaire* à peu près généralisée et atteignant un degré con-

sidérable pour certains articles. Les extrémités sternales des deux clavicules font saillie sous la peau et paraissent complètement indépendantes du sternum. Elles sont très mobiles. Dans leur position habituelle, elles sont séparées d'un travers de doigt. Quand on porte les épaules en arrière, elles s'écartent l'une de l'autre et se trouvent séparées par quatre travers de doigt.

Au *coude droit* on note une *luxation antérieure* de la tête radiale. La cupule roule sous le doigt dans les mouvements de pronation et de supination. Il existe une grande laxité articulaire dans tous les sens. Dans l'extension, la saillie interne du coude est formée non par l'épitrôchlée mais par le bord de l'olécrane. En flexion les rapports normaux se rétablissent entre le cubitus et l'humérus.

Le *coude gauche* présente la même laxité articulaire. On peut luxer à volonté le radius en avant et en dehors.

Aux *poignets* existe une augmentation d'amplitude des mouvements avec à droite un diastasis radio-cubital. Enfin, toutes les articulations de la main et des doigts présentent un relâchement tel que leur flexion dorsale est presque aussi étendue que la flexion palmaire. A droite, le mouvement d'adduction du pouce est limité par un repli cutané beaucoup plus marqué que normalement.

La laxité articulaire des genoux s'accompagne à gauche d'un genou valgum et recurvatum.

L'appareil pulmonaire ne présente aucune ano-

malie. L'auscultation du cœur dénote au foyer pulmonaire un souffle systolique rude, se propageant en haut et en bas, s'étendant un peu à la pointe mais pas du tout à droite du sternum. Il est encore perçu en arrière dans la région paravertébrale gauche ; au même foyer, le second bruit est claqué. Il n'y a cependant aucun trouble fonctionnel et en particulier pas de phénomènes lypothymiques ni de syncopes. On trouve de nombreux ganglions petits, durs, mobiles dans les plis inguinaux.

L'intelligence est rudimentaire. On note quelques mouvements choréiques. Les réflexes tendineux sont normaux. Les réactions sérologiques sont négatives.

Le frère du malade précédent, âgé de 8 ans, présente des *cicatrices* ayant à peu près les mêmes caractères que celles de son frère. Elles existent en particulier au front où elles sont le siège d'une extensibilité marquée, sur le nez, sur les genoux, surtout à droite, et sur les fesses.

On trouve en cette dernière région trois petites tumeurs recouvertes d'une cicatrice plissée présentant au palper un petit nodule de consistance fibreuse.

Les téguments des deux *pieds* offrent de petites tumeurs ayant les dimensions d'un cor, mais n'en présentant ni les localisations ni la morphologie. Il en existe sur le *pied droit*, une au niveau de la malléole externe et quatre en arrière au niveau

de la face postérieure du tendon d'Achille. Sur le *pied gauche*, on en voit une sur la face dorsale de l'articulation métatarso-phalangienne du premier orteil, une sur la malléole externe et deux sur la face externe du talon.

Il existe enfin une petite *tumeur fibreuse allongée* (13 mm.-3 mm.) un peu en arrière de l'épaule gauche. Dans le dos trois taches brunâtres pâles, dont une au niveau de la pointe de l'omoplate droite, l'autre au niveau de la pointe de l'omoplate gauche, la troisième la plus large au niveau des dernières vertèbres dorsales. Leurs bords sont irréguliers et par endroit sont faiblement marqués.

Les oreilles sont écartées, les yeux cernés, le nez en selle.

Le maxillaire supérieur présente les mêmes malformations que celui du précédent. Le rebord maxillaire est très haut placé. Il ne porte que deux incisives crénelées. En bas il y a quatre incisives finement crénelées. Les canines sont mal implantées. Le ventre est gros.

On note une certaine *laxité des ligaments articulaires*, mais moins accusée que chez le premier malade. En aucun point on ne trouve de luxations spontanées.

Il existe une scoliose avec convexité dorsale droite et convexité lombaire gauche.

Le développement intellectuel est encore plus

insuffisant que celui du malade précédent. Les réactions sérologiques sont négatives.

Le père de ces deux enfants présente une *cicatrice extensible sur le front* et une *luxation du radius droit*. Son intelligence est médiocre. Les réactions de Hecht-Bauer et de Wassermann sont négatives.

La mère est d'une excellente santé. Les trois autres enfants (6 ans, 4 ans, 18 mois) ne présentent aucune anomalie.

*
* *
*

Ainsi dans ces quatre observations les seules qui aient été publiées à notre connaissance, le syndrome décrit par DANLOS en 1908 et par SCHULMANN et LEVY COBLENTZ en 1932 existe au complet.

L'hyperélasticité de la peau est très nette en de nombreux points et par endroits son relâchement est tellement accusé qu'il donne lieu à des pseudotumeurs dont quelques-unes ressemblent, selon l'expression imagée de DANLOS, à « des grains de raisin vides et flasques ».

Le relâchement de la peau ainsi que les cicatrices siègent aux points les plus exposés aux chocs ou aux traumatismes. Les articulations présentent une hyperlaxité considérable susceptible de déterminer à des luxations faciles, récidivantes, voire même permanentes.

Il s'en faut que le syndrome soit toujours au complet. Les observations très instructives de J. MARGAROT, P. DEVESE et COLL DE CARRERA opposent, en effet, à l'unité de ce syndrome, des variantes cliniques, puisque l'hyperlaxité articulaire est à peine ébauchée dans le deuxième cas et l'hyperélasticité cutanée peu nette dans le troisième.

Le syndrome incomplet

Outre ces observations, il convient de mentionner celle publiée à la société médicale des Hôpitaux de Paris par A. GILBERT, M. VILLARET et GRELLETY-BOSVIEL.

OBSERVATION V.

Hyperélasticité congénitale des ligaments articulaires et de la peau.

M. Pr... Lucien, âgé de 22 ans. Il s'agit d'un sujet bien développé, paraissant plus jeune que son âge par suite de l'absence complète de moustache et de barbe.

On remarque immédiatement la cyanose très intense des mains, des pieds et des orteils, mais respectant le nez. Elle est très marquée l'hiver, se compliquant alors d'engelures ulcéreuses atteignant les doigts, les orteils et la face dorsale des

maines sur lesquelles elles ont laissé des cicatrices superficielles et gaufrées.

Au dire de la mère, cette cyanose serait apparue dès la naissance de l'enfant, en même temps aurait été constatée la laxité des articulations des doigts et des orteils.

Dans les périodes de froid, à la cyanose se surajoute de l'œdème des mains et des pieds mais qui disparaît très rapidement par le repos et la chaleur. A cette cyanose ne succède jamais une phase de syncope locale.

La présence d'*hyperélasticité des ligaments articulaires et de la peau* est un fait beaucoup plus important sur lequel nous allons insister.

L'*hyperélasticité des ligaments articulaires* atteint surtout les doigts et les orteils, du reste il fut réformé à l'âge de 20 ans par le conseil de révision avec le diagnostic de «laxité articulaire».

A l'état de repos il existe une subluxation bilatérale permanente de la phalangette de l'annulaire sur la phalange et le 5^e orteil des deux côtés et en *hallus valgus*.

De lui-même le malade arrive à luxer les phalanges du pouce sur leur métacarpe, et il peut imprimer des mouvements plus étendus à son 5^e orteil. C'est surtout par des mouvements provoqués qu'on se rend compte de cette laxité articulaire. Sans déterminer la moindre douleur et sans effort, on peut facilement obtenir la luxation des phalanges sur les phalanges de tous les doigts et la

luxation de la phalange sur le métacarpe. Etant enfant, au dire de sa mère, le malade pouvait renverser ses doigts jusqu'à les amener au contact de la face dorsale de la main, mais il semble que depuis une dizaine d'années la laxité de l'articulation métacarpo-phalangienne du médius de l'annulaire et de l'index ait relativement diminué.

La radiographie nous a permis de constater que l'hyperextension provoquée du pouce et de l'auriculaire produisait la luxation de la phalangette sur la phalange et de la phalange sur le métacarpe.

Cette hyperélasticité des ligaments se retrouve aux orteils et sans effort on arrive presque à les renverser jusqu'à les amener au contact du métatarse.

Il existe en outre un degré très net de *genu recurvatum* ; quant aux autres articulations, elles sont sensiblement normales.

Il s'agit bien dans ce cas d'une hyperélasticité des ligaments, car après avoir été luxées les articulations des doigts et des orteils reprennent immédiatement leur contact normal et la radiographie ne montre pas d'augmentation de l'espace articulaire.

Le malade est en outre d'une très grande souplesse et étant couché il arrive facilement, les jambes étendues, à atteindre avec ses mains la face plantaire de ses pieds. Très facilement de même il amène au contact, en arrière, ses deux coudes. Signalons une légère scoliose à convexité gauche avec saillie de l'omoplate droite.

En dehors de ces phénomènes le sujet est bien développé. Sa taille est de 1 m. 67 et plusieurs radiographies des membres inférieurs et supérieurs permettent d'affirmer qu'il n'y a aucun retard dans l'ossification et aucun degré de décalcification.

Le système musculaire est normal. Si le malade dit avoir toujours été gêné par l'extrême laxité des articulations des doigts l'empêchant d'effectuer le même travail que ses camarades, par contre on est étonné de constater qu'il peut effectuer avec ses mains des efforts assez violents et qu'il arrive ainsi dans l'épreuve du dynamomètre à exercer une pression de 80.

A l'hyperélasticité des ligaments vient s'adjoindre un symptôme très important qui au prime abord n'attire pas l'attention : c'est l'*hyperélasticité de la peau*.

La peau sur tout le corps est mince, fine, non infiltrée. Seuls les doigts sont gonflés, boudinés, surtout quand ils ont été exposés au froid ; leur consistance est mollassse, mais souple et élastique.

Par ailleurs au contraire, la peau est mince et elle a surtout un caractère très particulier, c'est d'être hyperélastique. En effet, par une simple traction on arrive sans effort à la détacher des plans sous-jacents et l'étirer à une grande distance. Ainsi par comparaison avec des sujets normaux, voici quelques chiffres qui donneront une idée de cette hyperélasticité. La peau de la face postérieure du

coude peut être allongée de 7 cm. (normale 3 cm.), celle du genou de 6 cm. (normale 2 cm.), celle de la face dorsale de la main de 3 cm. (normale 1 cm.). Cette hyperélasticité existe aussi bien au visage : on peut élonger de 3 cm. la peau du front (normale 1 cm.) et très aisément on imprime au cuir chevelu des mouvements très étendus. Relâchée la peau revient aussitôt sur elle-même sans présenter le moindre pli. Ce caractère oppose l'hyperélasticité tégumentaire que nous constatons chez notre malade à l'hyperélasticité de certaines peaux qui se laissent facilement étirer mais gardent les plis qu'on leur a imposés, phénomène que l'on observe dans certains états cachectiques.

On constate de plus une malformation dentaire assez spéciale. La deuxième incisive droite est très petite et derrière elle il existe une dent surnuméraire. Les autres dents ne présentent rien de particulier si ce n'est que les incisives inférieures sont irrégulièrement implantées.

Les poumons et le cœur sont normaux. La pression artérielle est de 14-7. La pression veineuse est de 16, donc nettement élevée. Cette hypertension veineuse marche de pair avec l'acrocyanose, mais elle augmente encore plus que normalement quand le malade s'assoit et que le bras pend le long du corps.

Les reins, le foie et la rate sont normaux, ainsi que le corps thyroïde et les organes génitaux. Signalons l'absence de barbe au visage, de poils

dans les aisselles et sur la poitrine, par contre la pilosité du pubis est normale. Les cheveux sont abondants, secs et crépus. On constate une légère pigmentation brune des mamelons, du fourreau de la verge et du raphé médian du scrotum.

Le système nerveux est normal ; à signaler cependant une très légère mydriase de la pupille gauche. Les réactions de Bordet Wassermann et de Hecht pratiquées avec son sang sont négatives.

En dehors des troubles que nous avons décrits, le malade aurait eu vers 7 ans de l'érythème noueux et vers 10 ans une rougeole et une scarlatine.

Mère bien portante, neuf frères et sœurs. Une *sœur* a une *laxité articulaire* plus marquée que normalement, mais pas de laxité tégumentaire.

Si dans ce cas, l'hyperélasticité de la peau est très marquée en diverses régions, si la laxité articulaire est tellement accusée qu'elle permet au sujet des attitudes véritablement acrobatiques, les cicatrices atrophiques, les pseudo-tumeurs molluscoïdes manquent complètement. Toutefois, relevons ce détail que quatre frères du malade sont atteints comme lui d'acrocyanose avec engelures et œdème. Un seul d'entre eux, en dehors du sujet étudié, présente une laxité des articulations des doigts anormale, mais l'élasticité tégumentaire n'est pas modifiée.

A l'opposé, dans le cas rapporté par NAVARRO

MARTIN et C. AGUILERA MARURI la laxité articulaire n'est pas augmentée.

OBSERVATION VI (extrait).

*Hyperlaxité tégumentaire, cicatrices atrophiques
et tumeurs pseudo-molluscoïdes.*

On trouve sur les genoux, sur la face antérieure du tiers moyen des deux jambes, sur les coudes, sur le dos des deux pieds et sur les malléoles, une peau dont le fond rose pâle fait place par endroits à une grande variété de nuances, allant du blanc nacré au violet et à des teintes foncées fortement pigmentées.

Cette peau est fine, atrophique, facile à plisser et rappelle le papier de soie paraffiné et ridé. On aperçoit à sa surface, surtout quand on la plie, des stries blanches très fines, qui s'entrecroisent dans toutes les directions en forme de réseau.

Des lésions identiques, quoique moins accusées, s'observent sur la face externe de la portion supérieure des deux oreilles.

L'extensibilité des téguments est très grande en ces points. Sur la face postérieure de l'articulation du coude gauche, on trouve un nodule dur, non douloureux, du volume d'une noisette, situé sur la peau fine et atrophique de cette région.

* * *

Il y a très peu de faits d'observation publiés ; ils nous permettront de schématiser d'une façon précise la description clinique de la dystrophie cutanée qui nous intéresse.

8

IV

Description clinique

Conditions d'apparition et début

Cette dystrophie cutanée est selon toute vraisemblance constitutionnelle, aussi son début clinique ne peut-il être saisi que dans certaines conditions susceptibles d'extérioriser l'affection. Mis à part les cas de MARGAROT et de ses collaborateurs où le syndrome a été identifié chez des sujets jeunes, la plupart du temps il s'agit d'adulte. A l'occasion d'un traumatisme minime, le sujet présente soit une plaie qui suppure, et tarde à se cicatriser, soit un hématome point de départ des lésions cutanées. L'examen pratiqué fait alors découvrir sur le corps les séquelles cicatricielles de nombreux chocs antérieurs plus ou moins violents. Un observateur averti recherche immédiatement, en présence de cette fragilité successive de la peau, les deux symptômes complémentaires : laxité articulaire, hyperélasticité de la peau. Le diagnostic est posé.

Le syndrome.

Malgré le petit nombre d'observations publiées, l'aspect clinique de cette dystrophie peut être schématisée d'une façon précise. Il est caractérisé en effet par une triade symptomatique :

l'*hyperélasticité de la peau* ;

l'*hyperlaxité articulaire* ;

le *défait de résistance des téguments* qui se traduit par des cicatrices atrophiques et par des pseudo-tumeurs flasques et mollescoïdes.

Nous étudierons successivement les différentes composantes de ce syndrome.

1. L'HYPERÉLASTICITÉ DE LA PEAU.

L'hyperélasticité de la peau constitue certainement l'élément le plus *constant* du syndrome, mais aussi le plus *discret*, car de prime abord il n'attire pas l'attention. Elle est cependant décrite depuis longtemps sous le nom de « cutis hyperlastica » ou « de cutis laxa ».

Cette extensibilité anormale des téguments, rarement localisée, est le plus souvent *diffuse* et *généralisée* (SEIFFERT). Toutefois elle est *plus marquée aux zones eutanées normalement plus élastiques*, aux membres et au visage plus qu'au front et au cuir chevelu.

La peau est toujours mince, fine et glisse facilement sur les plans profonds. Il est possible en la saisissant entre les doigts de l'étendre et de la tirer en avant pour former un pli deux ou trois fois plus long que normalement (fig. 1). Ce caractère est d'ordinaire facile à mettre en évidence sur le tronc et sur les membres.

Si nous nous reportons à l'observation de GILBERT, VILLARET et GRELLETY-BOSVIEL, nous constatons que la peau de face postérieure du coude de leur sujet pouvait être allongée de 7 cm. (normalement allongement de 3 cm.), celle du genou de 6 cm. (allongement normal de 2 cm.), celle du front de 3 cm. (allongement normal 1 cm.). Cette extensibilité est absolument *indolore*.

Relâchée, la peau revient doucement sur elle-même, moins vite qu'une lame de catouchouc et sans présenter le moindre pli.

Il s'en faut d'ailleurs que l'hyperélasticité soit toujours identique à celle des cas que nous avons envisagés. Le public n'ignore pas l'existence de ces phénomènes qui s'exhibent sur les foires, de ces « hommes caoutchouc » qui « étendent la peau de leur menton sur leur poitrine en forme de longue barbe » (TURNER), mais l'hyperélasticité poussée à ce degré, coïncide rarement avec les autres éléments du syndrome.

Dans la règle, il s'agit d'une hyperélasticité moyenne, diffuse, mais plus facilement limitée aux régions saillantes telles que le front, les épaules,

PLANCHE I.



FIG. 1. — *L'hyperélasticité cutanée* (obs. I). En saisissant la peau entre deux doigts, il est possible de l'étendre et de la tirer en avant pour former un véritable pli.

les coudes, les genoux, les malléoles, les talons, et totalement indolore.

2. L'HYPERLAXITÉ ARTICULAIRE.

L'hyperlaxité articulaire se caractérise par la possibilité des déplacements de grande amplitude et souvent aussi par des subluxations ou même par des luxations récidivantes ou permanentes.

Ce symptôme est parfois, nettement apparent, nous n'en voulons pour preuve que le cas rapporté par GILBERT et ses collaborateurs : le jeune homme objet de l'examen fut réformé à l'âge de 20 ans avec le diagnostic de « laxité articulaire ». L'hyperlaxité articulaire se manifeste dans deux conditions différentes selon qu'elle est *provoquée* et *passagère*, ou *irréductible* et *permanente*.

Les modifications articulaires provoquées et passagères intéressent *toutes les articulations*. Le sujet de lui-même luxe avec facilité les phalanges digitales sur le métacarpe, renverse les doigts jusqu'à les amener au contact de la face dorsale de la main. Sa souplesse est telle qu'il arrive aisément, les jambes étendues, à atteindre avec ses mains la face plantaire de ses pieds (GILBERT). La laxité articulaire du coude est souvent très accusée et dans tous les sens (MARGAROT), celles des genoux s'accompagne de genu valgum et recurvatum.

Les extrémités sternales des deux clavicules forment dans certains cas une saillie sous la peau

et paraissent totalement indépendantes du sternum. Dans le cas de MARGAROT elles étaient extrêmement mobiles et séparées par un intervalle d'un travers de doigt.

Les subluxations *irréductibles permanentes* sont moins fréquentes :

subluxation bilatérale de la phalangette de l'annulaire sur la phalange, hallux valgus bilatéral (GILBERT) ;

luxation antérieure de la tête radiale dont on sent la cupule rouler sous le doigt dans les mouvements de pronation et de supination (MARGAROT).

Quoi qu'il en soit, ces anomalies de positions dues à l'hyperlaxité articulaire qui vont de l'augmentation de l'amplitude des mouvements jusqu'à la déformation acrobatique, se produisent avec une facilité extrême, sans effort et sans aucune douleur et les articulations reprennent immédiatement leur contact normal.

D'ailleurs les *examens radiographiques* permettent d'étudier le mécanisme de ces luxations. Les clichés en séries que nous avons fait prendre lors des mouvements d'hyperextension de la main et des doigts, l'avant-bras étant maintenu fixe, précisent bien le caractère de ces luxations, l'extensibilité extrême des ligaments articulaires, coïncident parfois avec une augmentation légère de l'espace articulaire. Il n'existe en outre aucun retard dans l'ossification, aucun degré de décalcification.

Aussi étant donné l'importance de ce caractère, il est permis de se demander si certaines entorses faciles, certaines subluxations récidivantes ne sont pas dues à cette dystrophie ligamentaire à laquelle VELPEAU avait déjà fait allusion.

Elle constitue un des éléments du syndrome qui peut passer totalement inaperçu surtout si les lésions dues à la fragilité tégumentaire sont discrètes ou absentes.

3. LA FRAGILITÉ TÉGUMENTAIRE ET SES CONSÉQUENCES.

La fragilité cutanée constitue l'élément caractéristique du syndrome grâce aux lésions cicatricielles qu'elle détermine.

La peau d'ordinaire, pâle, lisse, amincie, est particulièrement sensible au traumatisme le plus minime, qu'il s'agisse d'une piqûre, d'une vaccination, d'une incision, d'un choc.

Diffuse comme l'hyperélasticité, la fragilité tégumentaire *se localise de préférence sur des surfaces identiques, celles exposées au contact et aux traumatismes*. La moindre excoriation tarde à guérir, suppure, se cicatrice avec une lenteur extrême. La cicatrisation de l'incision biopsique de notre malade n'a été complète qu'après le quatrième mois. Ces plaies prolongées, guérissent à la longue au prix de délabrements cutanés souvent impor-

tants, cicatrices indélébiles, elles extériorisent d'emblée le syndrome.

Toutefois la lecture attentive des observations publiées, et les constatations que nous avons pu faire sur notre malade nous autorisent à distinguer deux types de cicatrices :

les cicatrices atrophiques plus ou moins planes qui apparaissent à la suite de choc léger mais non répété sur des surfaces planes ;

les cicatrices de relief inégal, pseudo-tumeurs molluscoïdes, qui siègent de préférence sur les surfaces des régions saillantes.

a) *Les cicatrices atrophiques.*

De dimensions extrêmement variables elles siègent sur *les surfaces des régions planes* : face antéro-interne de la jambe, cou-de-pied, cuisse, avant-bras, visage.

Leur caractère est nettement *atrophique*, la peau à leur niveau est fine, amincie, lâche, hyperélastique, hypercolorée ou achromique.

Les cicatrices paraissent dues à des traumatismes *peu brutaux et non répétés*.

Telles sont, par exemple, les cicatrices qui siègent à la partie antérieure des deux tiers inférieurs des deux jambes de notre malade (fig. 2). Elles sont constituées par deux zones d'apparence atrophique, longues de 18 cm., large de 6 cm., où la peau de couleur violacée, non plissée est lâche



FIG. 2. — Montre sur les genoux les tumeurs pseudo-molluscoïdes, de couleur bigarrée, de consistance molle ; à la partie antérieure des deux jambes (tiers inférieur), cicatrices atrophiques (obs. I).



FIG. 3. — Sur l'articulation métacarpo-phalangienne de l'index et du médius, tumeur violacée molle, à épiderme plissé ; sur la face dorsale des doigts et de la main, cicatrices d'aspect verroulu (obs. III).

et très élastique. Les lésions cutanées consécutives à des plaies très superficielles (points de suture, injections intraveineuses) prennent la forme de ponctuations dépigmentées de chaque côté d'une incision, ou le long des trajets veineux. Certaines d'entre elles, par leur mollesse, rappellent au toucher les mollusca de la maladie de Recklinghausen.

b) *Les pseudo-tumeurs molluscoïdes.*

A l'opposé ces lésions cicatricielles intéressent les *régions saillantes* : front, coudes, épaules, genoux, malléoles, talons. Egalemeut *atrophiques*, de *consistance molle*, de coloration de gamme variée qui s'étale depuis l'achromie complète jusqu'à la teinte violacée ou brunâtre; elles semblent sous la dépendance de traumatismes sévères, ou de *chocs légers* mais *répétés*.

Un exemple caractéristique en est fourni par les lésions atrophiques des genoux de notre malade (fig. 2).

Sur les deux genoux on voit, symétriques et centrées par les rotules, deux lésions d'apparence atrophique et d'aspect bigarré. Ces lésions qui ont un diamètre de 8 cm. sont presque régulièrement arrondies; leurs bords sont nettement arrêtés. A leur surface la peau est très amincie et forme des plis dirigés dans les sens les plus divers qui délimitent entre eux des angles d'ouverture variable. Sur le genou droit on note deux soulèvements

molluscoïdes de la peau. La couleur est bigarrée : certains points sont achromiques, d'autres pigmentés : d'autres enfin violacés par suite de la présence, d'une part, d'un réseau veineux visible à travers la peau très fine et réductible à la pression; d'autre part de taches purpuriques.

Ces lésions ont une *consistance molle* : le doigt s'y enfonce profondément, de plus la peau a une laxité et une hyperélasticité manifestes. Quand on la pince entre les doigts, on l'étire très facilement.

L'extrémité olécranienne est avec le genou la surface d'élection de ces pseudo-tumeurs. Toutefois elles peuvent être notées sur le front avec leurs caractères de cicatrices irrégulières, mollasses, blanchâtres ; sur les articulations métocarpo-phalangiennes sous la forme de petite noisette molle et sans consistance, de couleur violacée, à épiderme plissé, ou de cicatrices d'aspect vermoulu ou gaufré en petits placards sur la face dorsale des doigts et de la main (fig. 3).

Il semble bien que la plupart de ces lésions cicatricielles ne sont pas secondaires à une plaie superficielle, mais paraissent plus tôt consécutives à des ecchymoses qui se reproduisent d'une façon incessante sous l'influence des moindres traumatismes et peut-être aussi de la distension cutanée que les mouvements de l'articulation impriment sans arrêt à la peau.

Quoi qu'il en soit, le caractère hautement atrophique des cicatrices des pseudo-tumeurs mollus-

coïdes témoigne peut-être moins du défaut de résistance de la peau que d'une perturbation endocrinienne, ainsi que nous l'avons signalé avec notre maître A. SÉZARY. Elles constituent le symptôme le plus caractéristique du syndrome d'EHLERS-DANLOS.

Telle est la triade symptomatique bien mise en valeur par ces auteurs.

Cependant EHLERS avait attiré l'attention sur la tendance hémorragique du sujet qu'il avait examiné.

Nous avons retrouvé ces troubles chez notre malade et bien qu'inconstants nous pensons qu'il n'est pas sans intérêt de les discuter.

Nous n'insisterons pas sur les troubles *cardio-vasculaires* que peuvent présenter ces malades : microsphymie, petit cœur, hypotension artérielle.

4. LES TROUBLES DE LA CRISE SANGUINE.

Les troubles de la crise sanguine nous semblent plus importants.

Certes nous devons déplorer à nouveau la pénurie de faits cliniques qui nous empêche de formuler une règle précise. Pour hypothétiques que puissent paraître ces considérations, elles ne sont point dépourvues d'intérêt.

L'étude de la coagulation sanguine, du temps de saignement, de la recherche du signe du lacet, des ecchymoses spontanées peut mettre en évi-

dence une ébauche de trouble hémogéno-hémophilique, comme nous avons pu le constater dans notre cas.

Il s'agit là d'un caractère clinique nouveau qu'il conviendra à l'avenir de rechercher avec soin.

Ainsi schématisé le syndrome d'EHLERS-DANLOS se présente comme une entité morbide rare, mais facile à reconnaître tellement sont caractéristiques ses éléments constitutifs.

Evolution. Complications.

Cette dystrophie cutanée ne semble pas s'atténuer avec l'âge si l'on tient compte des observations publiées.

L'hyperélasticité, la fragilité tégumentaires ne s'estompent pas de manière progressive. D'ailleurs si ces manifestations sont parfois gênantes, au point de tenir les malades alités durant de longs mois pour des plaies lentes à cicatriser, elles constituent pour certains sujets qui se livrent à des exhibitions dans les baraques foraines une infirmité lucrative !

Formes frustes et incomplètes.

Le syndrome d'EHLERS-DANLOS n'est pas toujours complet, et en raison de la prépondérance variable de tel ou tel élément, il est possible

d'individualiser des formes frustes où le syndrome n'apparaît qu'à l'état d'ébauche.

L'hyperélasticité de la peau lorsqu'elle est isolée réalise la malformation que les dermatologistes ont décrit sous le nom de *cutis laxa*.

TURNER dans son *Traité des maladies de la peau* (cité par MARGAROT) rapporte le cas « d'un jeune espagnol, qui, avec la main gauche, portait à la bouche la peau de son épaule droite et de sa mamelle. Il étendait également la peau de son menton sur sa poitrine en forme de longue barbe et la portait ensuite sur le sommet de la tête en cachant les deux yeux.

La peau remise en place paraissait aussi unie que celle d'une personne normale.

Il pouvait étendre en haut et en bas la peau du genou droit et de la jambe correspondante, de la longueur d'une demi-verge, mais la peau du côté gauche du corps ne souffrait aucune extension pareille ».

Evidemment il s'agit là d'un cas exceptionnel bien digne de Barnum, mais de toute évidence cette hyperélasticité de la peau à un degré moindre peut exister isolément.

L'hyperlaxité des ligaments associée à l'hyperélasticité des téguments est un type clinique évident qu'illustre l'instructive observation de GILBERT-VILLAREL et GRELLETY-BOSVIEL. L'hyperlaxité ligamentaire est dans ce cas l'élément caractéristique

puisqu'elle avait entraîné la réforme du malade. Nous n'y reviendrons point.

L'hyperélasticité de la peau combinée à une fragilité extrême réalise un type dimidié qui répond à la description de NAVARRO MARTIN et AGUILERA MARURI.

La peau est fine, atrophique, les cicatrices diffuses, mollasses, fortement pigmentées, la flexibilité articulaire n'est pas modifiée.

L'hyperélasticité articulaire jointe à la présence de tumeurs molluscoïdes qui témoignent de la fragilité cutanée extrême constitue une dernière combinaison qui paraît être réalisée chez le premier malade de MARGAROT. L'élasticité de la peau était un peu exagérée certes sur le front et le cuir chevelu, mais ce caractère paraît dans ce cas, un élément de second plan.

Ainsi, malgré le petit nombre d'observations dont nous disposons actuellement, les variations des symptômes sont telles qu'elles autorisent à décrire à côté du syndrome typique, complet, des formes frustes, incomplètes qui fondent l'unité du syndrome.

Anatomie pathologique

A la netteté du syndrome clinique répond, nous semble-t-il, un ensemble de lésions anatomiques très particulières.

Nous ne pouvons malheureusement faire état de nombreuses descriptions et confronter les résultats des investigations histologiques. De tous les cas publiés, seul celui de DANLOS, et le nôtre sont étudiés au point de vue anatomique. Le Dr. G. LÉVY-COBLENTZ, que nous sommes heureux de remercier ici de l'aide si précieuse qu'il nous a accordée pour l'élaboration de ce travail, a bien voulu nous donner une description — encore inédite — des coupes concernant le cas publié avec E. SCHULMANN. Cette description concorde en tous points avec celle de notre observation que nous rappellerons brièvement.

1. *Coupe de M^{lle} A.* (OBSERVATION I) : Peau prélevée en bordure de la lésion du genou droit.

L'*épiderme* apparaît irrégulier comme plissé. Le plus souvent il est aminci et les bourgeons

interpapillaires ont disparu. Mais par places son épaisseur est normale et ses bourgeons ont leur forme habituelle. Cette irrégularité d'aspect semble montrer que ces modifications sont secondaires à des lésions profondes. Celles-ci sont extrêmement marquées.

Le *derme papillaire* n'a pas sa structure normale. Il est occupé par des fibrilles collagènes grêles, horizontales, parallèles, assez riches en cellules conjonctives.

Dans le *derme moyen* on est frappé par la présence de nombreux *foyers hémorragiques*, récents ou anciens. Autour de plus récents se trouvent des macrophages bourrés de pigment ferrique et quelques belles cellules géantes (granulome par corps étranger). Partout ailleurs on voit surtout de nombreux chromatophores dont le pigment jaune est très apparent. De plus il existe une prolifération histocytaire occupant la partie centrale du derme moyen : les cellules y sont disposées en bandes sensiblement rectilignes et contiennent aussi du pigment sanguin. On ne rencontre pas les trousseaux fibreux qui constituent le derme normal.

L'*hypoderme* est nettement atrophique. Le tissu graisseux ne forme plus que deux bandes étroites, parallèles, séparées par une mince bande fibreuse.

Les *altérations vasculaires* sont marquées dans toute la hauteur de la peau. Les capillaires sont très nombreux, leur paroi est réduite à un simple endothélium reposant immédiatement sur une la-

PLANCHE III.



FIG. 4. — *Cas E. Schulmann et G. Lévy-Coblentz (obs. III).*
Vue d'ensemble montrant l'état fibrillaire du tissu collagène,
l'abondance et la fragmentation de l'élastine, l'ectasie vas-
culaire et l'absence d'hypoderme.

melle collagène. Les veines sont nettement ectasiques, leurs parois sont amincies.

Il n'y a aucune cellule xanthomateuse.

Après coloration à l'orcéine le *tissu élastique apparaît très hypertrophié*. Il forme de véritables amas comparables à ceux qu'on voit dans la peau sénile. Il est constitué par des fibres ondulées souvent très longues, orientées en général parallèlement à la surface de l'épiderme. Mais il fait totalement défaut dans la bande histiocytaire signalée plus haut.

A la périphérie de la lésion, à l'endroit où la peau reprend un aspect anormal, on retrouve la même hyperplasie élastique et la même absence de trousseaux collagènes, mais les vaisseaux sont normaux. Ainsi les lésions dominantes sont surtout dermiques. Elles consistent dans la néoformation des capillaires sanguins et la dilatation des veinules avec de nombreux foyers hémorragiques, dans la disparition du tissu conjonctif dermique, dans l'hyperplasie du système élastique.

Si les lésions constatées dans le cas de E. SCHULMANN et G. LÉVY-COBLENTZ sont identiques à celles que nous avons observées, elles semblent un peu différentes des modifications histologiques décrites par PAUTRIER dans le cas princeps de DANLOS.

(OBSERVATION II). PAUTRIER (1908).

Si l'on prend une vue d'ensemble de la préparation d'un faible grossissement, ce qui domine tout d'abord c'est, d'une part, au niveau de l'épiderme l'existence d'une *hyperacomthose manifeste* : le corps muqueux de MALPIGHIE envoie dans le derme de grands bourgeons interpapillaires allongés et volumineux. D'autre part au niveau du derme, on constate une *dilatation* extrêmement considérable *de tout le système vasculaire sanguin et lymphatique* ; la portion moyenne du derme est aussi transformée, en certains points, en une sorte de tissu « angiomateux » ; une infiltration discrète occupe également toute cette partie moyenne du derme, se localisant de préférence autour des vaisseaux, dans la partie profonde du derme, vaisseaux et infiltration se font plus rares.

Si on examine les coupes à un plus fort grossissement, on observe les lésions suivantes :

Epiderme. — La *couche cornée*, assez mince, est représentée par une ou deux lamelles cornées en voie d'exfoliation. La granuleuse est en général épaisse, mais d'une façon assez irrégulière. Formée en certains points par trois ou quatre assises de cellules chargées de granulations d'éléidine, elle atteint sur d'autres points l'épaisseur de six à sept assises cellulaires.

Le *corps muqueux*, manifestement *hyperacanthosique*, décrit de volumineux bourgeons inter-

papillaires. Ceux-ci, trapus, et assés allongés, circonscrivent de hautes papilles. Rien de particulier au niveau du stratum filamentosum, si ce n'est l'existence, de place en place, de l'ébauche de l'altération cavitaire de LELAIR, dans le protoplasma de certaines cellules. La couche basale est extrêmement régulière et parfaitement dessinée.

Au niveau d'un certain nombre de grands bourgeons interpapillaires, il existe, entre la basale et le derme sous-jacent, une sorte d'ébauche de décollement; on voit une sorte de cavité claire, extrêmement mince, qui embrasse le pied de ces bourgeons interpapillaires. Si l'on examine ces points à l'immersion on s'aperçoit que, du côté du derme, ces fentes sont limitées de place en place par des cellules endothéliales très aplaties, allongées suivant l'axe même des cavités si bien que l'on peut se demander s'il ne s'agit pas là de *fentes lymphatiques*.

Derme. — Dans la région superficielle du derme, ce qui domine, en dehors de ces fentes lymphatiques c'est l'existence de *nombreuses dilatations des capillaires sanguins et lymphatiques*. Coupés presque toujours transversalement, les premiers, de petit volume, sont gorgés de globules rouges et très rapprochés les uns des autres. Leur endothélium ne paraît pas présenter de lésions appréciables.

Les mêmes dilatations vasculaires se retrouvent à la *partie moyenne du derme*, mais à ce niveau elles portent sur des vaisseaux plus importants.

Ceux-ci, coupés tantôt en long, tantôt en travers, forment de grandes cavités béantes remplies de globules rouges, arrivant sur certains points, presque au contact les unes des autres, et formant ainsi un *tissu véritablement angiomateux*. Les endothélium ne paraissent pas présenter d'altération.

Sur une des extrémités de la coupe, on trouve, immédiatement au-dessous du corps papillaire, c'est-à-dire *dans une région superficielle, une veine* très volumineuse, à parois assez épaisses, telle que l'on n'a pas l'habitude d'en rencontrer en cette région ; comme les autres vaisseaux, elle est gorgée de globules rouges. Les vaisseaux lymphatiques sont également plus nombreux que normalement et manifestement dilatés.

Au pourtour de toutes ces cavités vasculaires on trouve une *infiltration* assez discrète d'éléments cellulaires ; ils forment de petits amas composés en majeure partie de cellules à type de *cellules conjonctives fixes* ; en dehors de ces éléments, on trouve de petites cellules formées presque uniquement par un noyau arrondi fortement basophile, entouré par une très mince couche de protoplasma, à type de lymphocytes ; enfin sur quelques points, on trouve encore quelques plasmazellen.

Dans l'intervalle de ces petits foyers cellulaires peu denses, disséminés autour des vaisseaux, le tissu conjonctif du derme se montre riche en cellules conjonctives fixes ; les fibres du collagène ne présentent rien d'anormal. Rien à signaler non

plus dans le réseau élastique du derme, qui est normal.

En somme, les lésions se réduisent à la présence de ce tissu angiomateux du derme moyen, mais sans aucune autre signature histologique précise.

Si les altérations du derme sont semblables à celles que nous avons constatées : atteinte importante du système conjonctivo-vasculaire, dilatation des vaisseaux, formation de foyers hémorragiques, quelques détails cependant diffèrent nettement. Tout d'abord le tissu élastique n'est pas augmenté, ni fragmenté en tronçons épais irréguliers et comme dans notre cas et dans celui de SCHULMANN et LÉVY-COBLENTZ, d'autre part PÂUTRIER signale l'existence d'une hyperacanthose manifeste qui fait totalement défaut sur les préparations que nous avons examinées et dans lesquelles l'épiderme est au contraire légèrement atrophie.

Peut-on tirer des déductions intéressantes de ces descriptions histologiques pour synthétiser le complexe anatomique du syndrome d'EHLERS DANLOS ?

Si l'on examine la coupe (figure n° 4) qui illustre d'une façon remarquable les lésions cutanées il est possible de faire diverses constatations.

L'épiderme ne présente pas de lésions primitives. L'hyperacanthose, l'hyperkératose ou au contraire l'atrophie qu'on observe en certains points sont toujours localisés au-dessus des lésions dermiques. L'épiderme étant tributaire pour sa nutrition du

derme et de l'hypoderme on peut admettre que les troubles intenses observés dans l'étage mésenchymateux suffisent à expliquer l'apparition des lésions épidermiques.

L'aspect du derme et de l'hypoderme est caractéristique. Le tissu collagène ne s'organise pas en travées régulières, d'épaisseur et d'orientation variables selon les étages de la peau. Les différences entre le derme papillaire, le derme et l'hypoderme s'effacent : dans toute la hauteur du derme le collagène a un aspect granuleux et fibrillaire qui rappelle l'état embryonnaire.

Le tissu élastique est considérablement augmenté. L'élastine est fragmentée en tronçons épais, irréguliers, ou forme de longues fibres parallèles à la surface de la peau. Par places se groupent de petits amas d'élastine, comparables à ceux qu'on voit dans certaines peaux séniles.

L'atteinte du système vasculaire se traduit par la présence, dans le derme, de capillaires ectasiques dont le diamètre est disproportionné avec le manque d'organisation de leur paroi. Cette dernière se borne à un endothélium reposant sur une lamelle collagène qui s'entoure d'une limitante élastique très visible.

L'hypoderme n'est pas différencié. Il n'y a pas de lobules graisseux. Les glandes annexes de la peau se présentent, sur la coupe, sous des angles inhabituels. L'ancrage normal leur fait défaut.

Ce qui domine, dans tous les cas, c'est l'import-

tance de l'*atteinte du derme*, le *manque de différenciation du système conjonctivo-vasculaire*.

D'ailleurs n'est-il pas permis de s'étonner de rencontrer dans des zones superficielles des vaisseaux dilatés, des veinules hypertrophiées ? Ces variations tout à fait anormales du réseau vasculaire sous-papillaire et papillaire n'indiquent-elles pas une perturbation du tissu mésenchymateux ?

Quoi qu'il en soit les lésions histologiques suffisent à expliquer les caractères cliniques fondamentaux du syndrome, et tout particulièrement, l'hyperélasticité de la peau, son extrême fragilité et la facilité avec laquelle le moindre traumatisme détermine une cicatrice atrophique ou molluscoïde plus ou moins bigarrée.

VI

Diagnostic

Diagnostic positif

On pensera au syndrome d'EHLERS-DANLOS chaque fois qu'on trouvera réunis les différents éléments de cette dystrophie ; nous rappelons l'intérêt de l'association d'une hyperlaxité articulaire, d'une hyperélasticité et d'une vulnérabilité extrême des téguments.

Certains facteurs prédisposants peuvent orienter le diagnostic ; quand un choc infime détermine, chez un sujet porteur de nombreuses cicatrices de siège et de caractères variés, une petite plaie qui suinte et tarde à se cicatriser.

Dans les cas typiques le diagnostic s'impose à un clinicien averti ; dans les cas frustes les symptômes sont estompés, parfois même inapparents comme l'hyperélasticité et le diagnostic devient alors fort délicat. Dans tous les cas évidents ou difficiles, il conviendra de s'appuyer sur l'examen histologique qui précisera l'étendue des perturbations du tissu conjonctivo-vasculaire.

Cependant ce test diagnostique ne peut être toujours obtenu, et des erreurs d'interprétation en résultent parfois.

Diagnostic différentiel

HALLOPEAU et MACÉ DE LÉPINAY, faisant état de l'ictère dont était atteint leur malade, des caractères si particuliers des cicatrices cutanées, avaient assimilé leur cas à un xanthome juvénile.

Le xanthome juvénile présente, de toute évidence, des localisations similaires aux points de pression, aux régions les plus facilement exposées aux chocs. Mais la teinte jaune des proliférations cutanées, leur relative fermeté et la constatation brosporique de cellules xanthelasmiques lèvent aisément tous les doutes.

On ne saurait porter davantage le diagnostic de pseudo-xanthome élastique.

Le pseudo-xanthome élastique de BALZER et DARIER est caractérisé en effet par la présence de tumeurs molles, jaunâtres, parsemées de taches rosées ou lilacées qui affectent de préférence les plis de flexion des articulations. La peau est flasque, molle, assez lisse ; histologiquement ainsi que l'a décrit DARIER sous le terme d'*élastorrhexis* il s'agit d'une dystrophie congénitale du tissu élastique : dans le chorion existent des masses granuleuses de tissu élastique entourées de fibres

élastiques d'aspect bourgeonnant ou moniliforme qui dissocient un tissu conjonctif non altéré.

Si les pseudo-tumeurs molluscoïdes sont absentes, et que seules apparaissent les cicatrices atrophiques, le doute est parfois possible avec la *dégénérescence présénile*.

Affection de l'âge adulte, elle se localise aux parties découvertes. La peau se plisse, puis devient flasque, squameuse, souvent parsemée de petites taches pigmentées qui voisinent avec des nappes achromiques et des piquetés télangiectasiques. Très aminci le tégument presque transparent laisse apercevoir les fins lascis vasculaires qui le sillonnent en tous sens.

Ici encore l'histologie montre des lésions dermiques prédominant sur les fibres élastiques qui apparaissent fragmentées et atrophées.

NAVARRO, MARTIN et C. AGUILERA, MARURI ont rapproché les lésions observées dans le syndrome d'EHLERS-DANLOS de celles de la *dermite chronique atrophiante* de PICK-HERXHEMIER.

Cliniquement les différences sont nettes, même au stade d'atrophie. Les extrémités sont les premières atteintes, la peau parsemée de verrucosités rougeâtres ou bleuâtres prend une teinte très spéciale, mais elle est lâche, extensible, et à sa minceur s'ajoute une facilité de plissement qui pourrait à la rigueur en imposer par une *cutis taxa*.

Les structure histologique des zones atrophiques et des nodules fibromateux semble pour NAVARRO

MARTIN et AGUILERA, confirmer leur interprétation.

Est-il besoin d'éliminer le curieux syndrome décrit par VON KETLY sous le nom de *Chalordermie* ?

C'est un type particulier de dermatolysie caractérisé par un relâchement anormal de la peau avec épaissement de l'hypoderme. La peau se relâche, s'épaissit, forme des plis et retombe entraînée par son propre poids, elle conserve d'ailleurs sa vitalité et ses fonctions (BROcq).

Mais les lésions histologiques comme dans le syndrome d'EHLERS-DANLOS prédominent dans le derme, le tissu collagène est infiltré de grandes cellules conjonctives étoilées, l'élastine est fragmentée, et les vaisseaux sont dilatés.

MARGAROT et ses collaborateurs en raison de son caractère héréditaire et familial et de l'association de dermatolysie et de petites tumeurs molluscoïdes avec des plaques pigmentaires, observée dans leur cas ont rapproché le syndrome de la *maladie de Rechlinghausen*.

La difficulté diagnostique ne nous paraît pas réelle, quant à l'interprétation pathogénique nous verrons au chapitre suivant s'il convient de s'y rallier.

En résumé, il faut penser dans tous les cas au syndrome d'EHLERS-DANLOS quand apparaissent sans cause, ou pour un choc minime des plaies lentes à cicatriser, lorsque des cicatrices présentent

un caractère nettement atrophiqué et s'associent avec une hyperlaxité ligamentaire et une hyper-élasticité de la peau.

L'observation d'un seul cas permettra d'en saisir tous les caractères et de les reconnaître sans difficulté. D'ailleurs le seul examen des photographies publiées dans les divers travaux est à ce point suggestif qui évitera le doute en présence d'un cas identique.

VII

Etiologie

Dystrophie héréditaire et familiale.

Certaines des observations recueillies mettent plus particulièrement en évidence le caractère héréditaire et familial de l'affection. Dans le cas d'HALLOPEAU et MACÉ DE LÉPINAY, identifié par DANLOS, il n'est pas fait mention de troubles analogues dans la famille du sujet, COHN et BURREWS n'en font point mention également.

SCHULMANN et LÉVY-COBLENTZ ont soigneusement suivi l'hérédité de la malade. Aucun des frères et sœurs, aucun des ascendants jusqu'à la troisième génération ne présente une dystrophie du même type.

Dans le cas de GILBERT, VILARET et GRELLETY-BOSVIEL les quatre frères sont atteints comme lui d'acrocyanose avec œdèmes et engelures. Un seul d'entre eux, en dehors du sujet étudié, présente une laxité articulaire des doigts plus marquée que normalement, mais l'hyperélasticité de la peau fait défaut.

Les trois observations de MARGAROT, DEVÈZE et COLL DE CARRERA établissent une transition entre les formes complètes et les formes incomplètes. Ces auteurs d'ailleurs trouvent dans ce caractère héréditaire et familial un élément étiologique susceptible de rapprocher le syndrome d'Ehlers-Danlos de la maladie de Recklinghausen à laquelle l'apparenteraient les tumeurs molluscoïdes.

Certes diverses malformations congénitales et une insuffisance psychique accentuent encore ce rapprochement. Les deux enfants sont scoliotiques, ont des malformations des maxillaires. On trouve une anomalie de développement du bourgeon incisif qui rappelle celle que signalent dans leur cas GILBERT et ses collaborateurs. L'un d'eux présente une lésion congénitale du cœur. Le malade d'HALLOPEAU et de DANLOS présentait un pied bot et une dystrophie des orteils.

Cependant nous ne pouvons souscrire à cette opinion en raison même des caractères cliniques si particuliers du syndrome et surtout des lésions histologiques qui sont loin de rappeler l'hyperplasie conjonctive de la transformation fibreuse de la maladie de Recklinghausen. La présence de malformations n'est point pour nous étonner dans une affection héréditaire et familiale et ne saurait entraîner la conviction.

Il est difficile de déterminer, étant donné le nombre trop faible des observations, s'il existe dans la transmission des particularités de sexe

intéressantes, si le syndrome atteint plus aisément les femmes que les hommes.

Toutefois, à côté de cette *cause prédisposante l'hérédité*, il convient de mentionner des *causes favorisantes* non négligeables.

Nous voulons parler des *traumatismes*. La dystrophie entraîne une vulnérabilité de la peau telle que le simple frottement répété de deux surfaces voisines (malléoles) un choc traumatique minime (injections intraveineuse, vaccination) ou plus important déterminent aussitôt une hématome ou une plaie lente à se cicatriser et qui seront le point de départ de lésions cutanées cicatricielles.

Notre malade, après la biopsie, n'a-t-elle pas gardé une plaie suintante durant plus de quatre mois ?

Cette diminution de résistance est totale, semble persister durant toute la vie, et diffère nettement de la fragilité cutanée acquise susceptible de créer un *locus minoris resistentiae*.

VIII

Pathogénie

Nous ne nous dissimulons pas la difficulté de traiter actuellement le problème pathogénique de ce syndrome, car nous nous trouvons là sur un terrain mouvant que des recherches nouvelles peuvent remanier d'un moment à l'autre. Aussi toute conclusion définitive nous semble prématurée.

Mais faisant état du caractère héréditaire et familial nettement établi de cette dystrophie, des symptômes cliniques qui la caractérisent, et surtout des lésions histologiques qui l'identifient, nous sommes amenés à penser qu'il s'agit d'une affection due à une *altération du tissu mésoenchymateux*. Les altérations de derme sont trop nettes, les modifications du système conjonctivo-vasculaire tout entier trop constantes, pour que nous puissions écarter cette hypothèse.

Bien qu'il paraisse délicat d'adopter étroitement la pathogénie aux constatations anatomo-pathologiques il convient de remarquer que la lésion la plus importante consiste dans le développement

du système vasculaire que provoque des hémorragies à répétition. Celles-ci s'accompagnent de réactions macrophagiques et histiocytaires et d'atrophie épidermique.

Faut-il faire intervenir dans la genèse de ces altérations une *participation endocrinienne* ? Nous l'affirmerions d'autant plus que notre malade a présenté des troubles endocriniens indiscutables : pigmentation, hypertrichose de l'abdomen, caractère hautement atrophique, des cicatrices qui comme nous l'avons signalé, est souvent lié à des perturbations des glandes à sécrétions internes.

Les faits précis et bien étudiés manquent encore pour étayer cette conception qui reste, en l'état actuel de nos connaissances, purement hypothétique.

La place nosologique

Dans la vaste fresque des maladies héréditaires et familiales où placer la dystrophie cutanée que nous avons décrite ? Certes la tâche est malaisée.

Si nous écartons le voisinage de la maladie de Recklinghausen, comme d'ailleurs celui de la maladie de Pick-Herxheimer, nous avons tendance à rapprocher, avec la réserve qui s'impose, le syndrome d'Ehlers-Danlos d'autres affections congénitales où la participation du mésenchyme est particulièrement nette.

N'est-il pas curieux de constater que les altérations d'un même feuillet embryonnaire engendrent

des lésions en apparence très différentes. Le syndrome de *Spurway-Van-den-Hoeve* : fragilité osseuse associée à la teinte bleue des sclérotiques et à la surdité, les « hommes de verre » d'*Apert* n'ont-ils point quelque parenté avec les « hommes de caoutchouc » de *Danlos* ?

Dans un autre ordre de faits ne trouvons-nous pas, dans certains cas atypiques d'hémogénéohémophilie, dans ces formes d'hémotrypsie hémorragipare de *Chevallier*, dans ce type hémophiloïde individualisé par *MAS* y *MAGRO* la même influence du traumatisme, de l'hématome, pour provoquer des troubles divers.

Or l'élasticité cutanée des sujets atteints d'hémophilie est un fait bien connu ; *P. E. WEILL* a signalé dans diverses observations d'hémogénie l'existence d'angiome, de malformations vasculaires. Si l'on veut se souvenir que les troubles de la crase sanguine sont parfois évidents dans le syndrome d'*Ehlers-Danlos*, on est bien obligé d'admettre que le fossé qui paraît de prime abord séparer ces affections très disparates peut à la longue se combler ?

Il s'agit certes d'une pure hypothèse, nous ne serions nullement surpris de la voir se transformer sous l'influence des travaux modernes en une vérité féconde.

Conclusions

I

Dans le groupe si important, mais si disparate des dystrophies cutanées, les travaux récents ont permis d'individualiser certains types spéciaux dont l'intérêt n'est pas seulement documentaire.

Parmi ceux-ci le tableau clinique décrit pour la première fois par EHLERS en 1899, puis brossé de main de maître par DANLOS en 1908 a retenu notre attention.

II

Le syndrome d'Elhers-Danlos, selon l'heureuse appellation de SCHULMANN et LEVY-COBLENTZ est caractérisé par :

- une *hyperélasticité de la peau* ;
- une *diminution de résistance des téguments*, en particulier sur les régions saillantes telles que le front, les coudes, les genoux par des *cicatrices*, tantôt atrophiques, et plus ou moins pigmentées — tantôt pseudo-tumorales, flasques, et molluscoïdes ;

une *hyperlaxité articulaire* souvent diffuse, susceptible de donner lieu dans certains cas à des déformations véritablement acrobatiques.

A cet ensemble symptomatique, il convient d'ajouter, nous semble-t-il :

Les *troubles de la crase sanguine* extrêmement variables, inconstants mais que des observations ultérieures permettront sans doute de mieux caractériser.

III

Ce syndrome si curieux et rare n'est pas individualisé uniquement par une symptomatologie très précise, mais aussi par un substratum anatomique très particulier.

Les lésions histologiques primordiales qui découlent des rares constatations biologiques consistent en :

une altération du système vasculaire que traduisent l'amincissement de la paroi des vaisseaux, les dilatations vasculaires, les néoformations des capillaires, la présence de foyers hémorragiques.

Une *modification très accusée* de la structure histologique du *derme* : le tissu collagène ne s'organise pas en travées régulières selon les étages de la peau ; les différences entre le derme papillaire, le derme, et l'hypoderme sont effacées.

Une hypertrophie du système élastique.

L'épiderme participe secondairement de ce processus atrophique, l'hypoderme n'est pas différencié.

IV

Mais le syndrome anatomo-clinique n'est pas toujours complet. Certaines observations réalisent des formes incomplètes où le syndrome n'est qu'ébauché en raison de la prépondérance de tel ou tel groupe de symptômes.

Dans les cas frustes s'observent uniquement, soit l'élasticité excessive d'une peau fragile — l'ancienne cutis laxa selon toute vraisemblance — avec ou sans cicatrices et pseudo-tumeurs, soit la laxité articulaire isolée ou associée à la fragilité ou à l'hyperlaxité tégumentaire.

V

L'étiologie de cette dystrophie cutanée est des plus imprécise, mais le caractère héréditaire et familial semble indiscutable.

En général les manifestations cliniques sont précoces. La peau fragile et amincie est sensible au *traumatisme* le plus minime, qui serait inoffensif chez un sujet normal. Elle s'érode, saigne, suppure et se cicatrise avec une extrême lenteur. Dès son plus jeune âge, le sujet qui présente cette dystrophie cutanée, est marqué du sceau de son hérédité.

VI

La rareté des observations précises et bien étudiées est un obstacle à l'étude pathogénique de ce syndrome.

Cependant, en dehors des malformations congénitales, des anomalies de développement souvent associées, il faut tenir compte des perturbations endocriniennes évidentes auxquelles on peut attribuer le caractère très particulier des cicatrices.

L'existence des troubles cutanés et articulaires associés à des modifications de la crase sanguine, l'altération du tissu conjunctivo-vasculaire évoquent l'idée d'une atteinte mésenchymateuse qui pourrait être la conséquence de troubles endocriniens.

VII

Aussi, du point de vue nosographique le syndrome d'Ehlers-Danlos (hyperlaxité et fragilité familiale de la peau et des articulations) doit-il prendre place dans le groupe des affections caractérisées par des malformations congénitales, parmi les affections dystrophiques héréditaires et familiales.

Vu : le Président de la thèse,
A. BAUDOUIN.

Vu : le Doyen de la Faculté,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALIBERT. — Traité des maladies de la peau. 1825.
- BROCQ (L.). — Précis atlas de dermatologie. Leçons cliniques 1924.
- BURROWS (A.). — Epidermolyse bulleuse avec peau hypoélastique (Proceedings of the Royal Soc. of Med., déc. 1932, p. 67).
- COHN (P.). — Présentation d'un malade avec peau en caoutchouc (cutis-laxa) avec des modifications circonscrites de la peau sous formes d'elcoures brun-rouge dépressibles (IX^e congrès des Soc. allem. de dermatol., 1907 p. 415).
- DANLAS (M.). — Un cas de cutis-laxa avec tumeurs par contusion chronique des coudes et des genoux (Bul. Soc. franç. de dermat. et syphilis, 6 fév. 1908).
- EHLERS. — Cutis-laxa, tendances aux hémorragies de la peau relâchement de plusieurs articulations (cas pour diagnostic). (Soc. danoise de dermatol., 15 décembre 1899, m. Dermat. Woch., VIII, p. 173).
- GATÉ (J.). — Sclérose, atrophie, dystrophies cutanées (in Traité dermatologie, Masson, p. 226).
- GILBERT (A.), VILLARET (M.) et GRELLETY-BOSVIEL. — Sur un cas d'hyperélasticité congénitale des ligaments articulaires et de la peau (Soc. Méd. Hôp. Paris, 27 février 1925).
- HALLOPEAU et MACÉ DE LÉPINAY. — Sur un cas de xanthome

tubéreux et de tumeurs juvéniles offrant les caractères du xanthome diabétique (Bul. Soc. franç. de dermat. et syph., 3 mai 1906, p. 283).

VON KETLY (L.). — Ein Fall von eigenartiger Hautveränderung « Chalodermie » (Arch. fur. derma. und syph., 1901-p. 107).

MARGARD (J.), DEVESE (P.) et CÓLL DE CARRERA. — Hyperélasticité cutanée et articulaire (syndrome de Danlos) exis, tant chez trois membres d'une même famille (Bul. Soc. fr. dermat. et syph., 1933, p. 277).

— L'hyperélasticité familiale de la peau et des articulations (syndrome de Danlos) (Montpellier médical, 15 avril 1933, p. 133).

MASY-MAGRO. — *L'hémophiloidé* (Strasbourg Médical, n° 49, 1926, p. 385).

NAVARRO-MARTIN (A.) et AGUILERA MARURI (C.). — Un cas de cutis-laxa avec lésions atrophiques de type crythomélitique (Actas Derma. Sifilog., n° 2, nov. 1932, p. 126).

PAUTRIER (M.). — Note histologique sur le cas de cutis elastica avec pseudo-tumeurs aux genoux et aux coudes, présenté par M. Danlos. Examen microscopique d'un fragment de peau prélevé par biopsie sur une tumeur du coude (Bull. Soc. franç. Dermat. et Syph., 6 février 1908, p. 72).

RIEHL. — In traité de Rieche (Lehrbuch der Hautund Geschlechts-Krankheiten, 1921, p. 6).

SCHULMANN (E.) et LÉVY-COBLENTZ (A.). — Hyperélasticité cutanée (cutis laxa) et laxité articulaire avec fragilité anormale de la peau et tumeurs molluscoïdes post-traumatiques (syndrome de Danlos) (Bull. Soc. franç. de dermatol. et syphil., 7 juillet 1932, p. 1252).

— Une forme rare de dystrophie cutanée : le syndrome d'Ehlers-Danlos (Bull. Soc. franç. de dermat. et syphil., 9 mars 1933, p. 380).

SÉZARY (A.), AZÉRAD (E.), MIGET (A.) et DEPARIS. — Syndrome

d'Ehlers-Danlos (Bull. Soc. franç. de dermat. et syphil., 6 juillet 1933).

SÉZARY (A.) et MIGET (A.). — Cicatrices atrophiques chez un syphilitique et troubles endocriniens (Bull. Soc. franç. de dermat. et syphil., 15 juin 1933).

TABLE DES MATIÈRES

I. — INTRODUCTION.....	17
II. — HISTORIQUE.....	20
III. — FAITS CLINIQUES.....	24
<i>Le syndrome complet</i>	24
Observation I.....	24
Observation II.....	32
Observation III.....	39
Observation IV.....	43
<i>Le syndrome incomplet</i>	50
Observation V.....	50
Observation VI.....	56
IV. — DESCRIPTION CLINIQUE.....	58
<i>Conditions d'apparition et début</i>	58
<i>Le syndrome</i>	59
1) L'hyperélasticité de la peau.....	59
2) L'hyperlaxité ligamentaire.....	61
3) La fragilité segmentaire et ses conséquences..	63
a) les cicatrices atrophiques.....	64
b) les pseudo-tumeurs molluscoïdes.....	65
4) Les troubles de la crase sanguine.....	67
<i>Evolution. Complications</i>	68
<i>Formes frustes et incomplètes</i>	68
V. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE.....	71
VI. — DIAGNOSTIC.....	80
<i>Diagnostic positif</i>	80
<i>Diagnostic différentiel</i>	81

VII. — ETIOLOGIE	85
VIII. — PATHOGÉNIE ..	88
<i>La place nosologique</i>	89
CONCLUSIONS.	91
BIBLIOGRAPHIE	95
TABLE DES MATIÈRES.	98

